

Pharmacological treatment of pain in pregnancy

Tratamento farmacológico da dor na gestante

Fábio Farias de Aragão¹, Alexandro Ferraz Tobias²

DOI 10.5935/2595-0118.20190068

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Non-obstetric causes of pain during pregnancy are very common and can be disabling if not treated properly. The objective of this study is to discuss the pharmacological treatment of pain during pregnancy with a focus on drug classification and pregnancy use, therapy options, teratogenicity, increased fetal malformations and gestational complications associated with the use of therapy.

CONTENTS: During pregnancy, the body goes through several anatomical and physiological changes. These changes can precipitate pain, which in some cases can lead to disability. In addition, pregnancy may exacerbate pre-existing painful conditions. The choice to prescribe a drug to a pregnant woman is difficult. The changes in the body of a pregnant woman influence drug absorption, distribution, metabolism, and excretion, and may alter the expected response.

CONCLUSION: The risks and benefits of the drug for the mother and the child should be considered, weighing the risks of not treating the disease adequately during pregnancy.

Keywords: Analgesic, Pain treatment, Pregnancy.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: As causas não obstétricas de dor durante a gravidez são muito comuns e podem ser incapacitantes se não forem tratadas adequadamente. O objetivo deste estudo foi discutir o tratamento farmacológico da dor durante o período gestacional com foco na classificação de fármacos e o uso na gravidez, opções de terapia, teratogenicidade, aumento de malformações fetais e complicações gestacionais associados ao uso da terapia.

CONTEÚDO: Durante a gravidez, várias alterações anatômicas e fisiológicas ocorrem no corpo. Essas alterações podem precipi-

tar a dor, que em alguns casos pode levar à incapacidade. Além disso, a gravidez pode exacerbar condições dolorosas pré-existentes. A escolha de prescrever um fármaco para uma gestante é difícil. As alterações gravídicas no corpo da gestante influem na absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos, podendo alterar a resposta esperada.

CONCLUSÃO: Deve-se considerar os riscos e benefícios do uso do fármaco para a mãe e filho, pesando-se os riscos de não tratar adequadamente a doença durante a gestação.

Descritores: Analgésicos, Gestação, Tratamento da dor.

INTRODUÇÃO

As causas não obstétricas de dor durante a gravidez são muito comuns e podem ser incapacitantes se não forem tratadas adequadamente. Um estudo recente, com uma coorte de mais de 500.000 mulheres grávidas nos Estados Unidos, descobriu que 14% receberam uma receita de opioide pelo menos uma vez durante o pré-parto e 6% receberam opioides ao longo de todos os trimestres¹.

Durante a gravidez, várias alterações anatômicas e fisiológicas ocorrem no corpo. Essas alterações podem precipitar a dor, que em alguns casos pode levar à incapacidade. Além disso, a gravidez pode exacerbar condições dolorosas pré-existentes. As condições de dor durante a gravidez podem ser agrupadas em uma classificação baseada em sistemas, como as síndromes musculoesqueléticas, reumatológicas, neuropáticas e de dor pelvicoabdominal².

A escolha de prescrever um fármaco para uma gestante é difícil. As alterações gravídicas no corpo da gestante influem na absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos, podendo alterar a resposta esperada. Ainda, deve-se considerar os riscos e benefícios do uso do fármaco para a mãe e o filho, pesando-se os riscos de não tratar adequadamente a doença durante a gestação e lactação. A avaliação de risco não pode focar apenas em malformações estruturais (teratogenicidade), mas também em alterações funcionais, alterações na dinâmica da gestação (alterações no peso fetal, abortamento, prematuridade e óbito neonatal), e complicações após o parto³⁻⁵.

O objetivo deste estudo foi discutir o tratamento farmacológico da dor durante o período gestacional com foco na classificação de fármacos e o uso na gravidez, opções de terapia, teratogenicidade, aumento de malformações fetais e complicações gestacionais associados ao uso da terapia.

CONTEÚDO

Resumo descritivo das evidências disponíveis sobre abordagens farmacológicas para o manuseio da dor durante a gravidez. Foi realizada a busca na literatura médica no Pubmed, *Cochrane Library*, Ovid

Fábio Farias de Aragão - <https://orcid.org/0000-0002-8528-254X>;
Alexandro Ferraz Tobias - <https://orcid.org/0000-0001-7710-9547>.

1. Hospital e Maternidade Natus Lumine, Clínica São Marcos, Clínica de Dor, Departamento de Anestesiologia, São Luís, MA, Brasil.

2. Hospital e Maternidade Natus Lumine, Clínica de Dor, Departamento de Anestesiologia, São Luís, MA, Brasil.

Apresentado em 14 de dezembro de 2018.

Aceito para publicação em 28 de fevereiro de 2019.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Av. Grande Oriente, 23 – Renascença
65075-180 São Luís, MA, Brasil.
E-mail: fabio.aragao30@gmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

e Google, utilizando-se os termos “pain management”, “pregnancy pain”, “obstetric pain”, “opioid use”, “antiepileptic drug pregnancy” e “antidepressant pregnancy” por artigos em inglês, português e espanhol nos últimos 20 anos ou mais antigos, quando relevantes. Os artigos mais relevantes sobre o tema foram selecionados e incluídos no trabalho.

CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS PARA USO NA GRAVIDEZ

Visando evitar a administração de fármacos com risco potencial e facilitar a sua prescrição durante a gestação, foram desenvolvidos diversos sistemas de classificação, baseados em dados em animais e humanos. Os sistemas de classificação de risco do uso de fármacos em gestantes americano (US Food and Drug Administration – FDA) (Tabela 1), sueco (Farmaceutiska Specialiteter i Sverige - FASS) e o australiano (Australian Drug Evaluation Committee – ADEC)

(Tabela 2), compartilhavam como característica a categorização dos fármacos em letras.

O sistema americano classificava os fármacos em **A** quando estudos controlados, adequados, em mulheres grávidas, não demonstraram risco para o feto. Os sistemas australiano e sueco não utilizam estudos controlados como pré-requisito para classificar um fármaco como **A** e ainda estratificam a categoria **B** (fármacos usados por um número limitado de gestantes) em **B1**, **B2**, **B3**, baseados em dados animais. Na classificação sueca não há categoria **X**.

Entretanto, esses sistemas vêm sofrendo críticas devido: a) a categorização em letras ser considerada muito simplista e não expressar adequadamente os efeitos adversos no feto; b) a categorização em letras passar a falsa impressão que os riscos aumentam de **A** à **X** e que fármacos na mesma categoria apresentam o mesmo risco ou potencial de efeitos adversos; c) as categorias não fazem discriminação entre os potenciais efeitos adversos baseados na gravidade, incidência ou tipo de efeito; d) não são levados em

Tabela 1. Categorias de risco farmacológico na gravidez segundo a *Food and Drug Administration*

Categorias	Interpretação
A	Estudos controlados mostram risco ausente. Estudos bem controlados, adequados, em mulheres grávidas, não demonstram risco para o feto.
B	Nenhuma evidência de risco em humanos. Achados em animais mostraram risco, mas em humanos não, ou se estudos humanos adequados não foram feitos, e os achados em animais foram negativos.
C	Risco não pode ser excluído. Não existem estudos positivos em humanos e em animais para risco fetal ou inexistem estudos. Contudo, os benefícios potenciais justificam o risco potencial.
D	Evidência positiva de risco. Dados de investigação ou após liberação no mercado mostram risco para o feto. Mesmo assim, os benefícios potenciais podem sobrepujar o risco.
X	Contraindicado na gravidez. Estudos em animais e humanos, ou relatos de investigação ou após liberação no mercado, mostraram risco fetal que claramente é maior que os benefícios potenciais.

Adaptado de IV Diretrizes Brasileiras para o Manuseio da Asma⁶.

Tabela 2. Categorias de risco farmacológico na gravidez segundo critérios da *Farmaceutiska Specialiteter i Sverige* e *Australian Drug Evaluation Committee*⁷

Categorias	<i>Farmaceutiska Specialiteter i Sverige</i>	<i>Australian Drug Evaluation Committee</i>
A	Fármacos utilizados por muitas gestantes sem evidências de lesão no feto.	Fármacos utilizados por muitas gestantes sem evidências de lesão no feto.
B	Dados em seres humanos são insuficientes e limitados; a classificação é baseada em dados animais (pela alocação em um dos três subgrupos B1, B2 ou B3).	Dados em seres humanos são insuficientes e limitados; a classificação foi baseada em dados animais (pela alocação em um dos três subgrupos B1, B2 ou B3).
B1	Experimentos em animais não forneceram evidência de aumento da incidência de lesão fetal.	Experimentos em animais não forneceram evidência de aumento da incidência de lesão fetal.
B2	Estudos em animais são insuficientes.	Estudos em animais são insuficientes.
B3	Estudos em animais mostraram evidências de aumento na incidência de lesão fetal, mas o significado em humanos é incerto.	Estudos em animais mostraram evidências de aumento na incidência de lesão fetal, mas o significado em humanos é incerto.
C	Fármacos que, devido a seus efeitos farmacológicos, causaram ou são suspeitos de terem causado distúrbios no processo de reprodução que podem envolver riscos ao feto, sem ser diretamente teratogênicas	Fármacos que causaram ou podem ser suspeitos de causar efeitos nocivos no feto humano ou recém-nascido sem causar malformações. Esses efeitos podem ser reversíveis
D	Dados de animais e/ou humanos indicam aumento da incidência de malformações fetais ou outras lesões permanentes em humanos.	Os fármacos que causaram, são suspeitos de terem causado, ou se pode esperar que causem, aumento na incidência de malformações fetais humanas ou lesões irreversíveis.
X	Não se aplica	Fármacos que têm um risco tão alto de causar lesões permanentes ao feto que não devem ser usados durante a gravidez.

Tabela 3. Novas normas do *Food and Drug Administration* para o uso de fármacos na gestação, subseção “Gravidez”^{8,9}

Registro de exposição na gestação	Se um registro de exposição à gravidez estiver disponível, esta subseção deve conter uma declaração sobre a existência do registro, bem como informações de contato.
Resumo de risco	Quando o uso do fármaco é contraindicado, isso deve ser declarado primeiro. As declarações de risco devem ser apresentadas na seguinte ordem: Baseado em dados humanos, com base em dados de animais, com base na farmacologia. Dados humanos estão disponíveis: o resumo de risco deve resumir o desenvolvimento específico do desfecho, sua incidência e os efeitos da dose, duração da exposição e tempo de exposição gestacional. Dados sobre os animais estão disponíveis: a rotulagem deve resumir os achados em animais e descrever o risco potencial de qualquer resultado adverso em humanos. As espécies afetadas, o tempo, a dose e os resultados devem ser incluídos. Quando o fármaco possui um mecanismo de ação bem compreendido que pode resultar em resultado(s) adverso(s) ao desenvolvimento associado(s) ao fármaco, o resumo de risco deve explicar o mecanismo de ação e os riscos potenciais.
Considerações clínicas	Requer títulos, na medida em que informações relevantes estejam disponíveis, para: <ul style="list-style-type: none"> · Risco materno e/ou embrio/fetal associado à doença · Ajustes de dose durante a gravidez e o período pós-parto · Reações adversas maternas · Reações adversas fetais/neonatais · Trabalho de parto
Dados	<ul style="list-style-type: none"> · Dados humanos: a rotulagem deve descrever os resultados adversos do desenvolvimento, reações adversas e outros efeitos adversos e os tipos de estudos ou relatórios, número de sujeitos e duração de cada estudo, informações de exposição e limitações dos dados · Dados dos animais: a rotulagem deve descrever os tipos de estudos, espécie animal, dose, duração e momento da exposição, presença ou ausência de toxicidade materna e limitações dos dados

consideração dose, duração, frequência, via e a idade gestacional à exposição ao fármaco⁷.

Com o objetivo de facilitar o processo de prescrição por meio do oferecimento de um conjunto de informações consistentes e bem estruturadas a respeito do uso de fármacos nos períodos da gravidez e lactação, o FDA publicou o *Pregnancy and Lactation Labeling Rule* (PLLR), em dezembro de 2014, junto com o *Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Content and Format*, voltado para a indústria, os quais entraram em vigor em junho de 2015 (Tabela 3)^{8,9}. Elas reformulam o conteúdo e o formato das bulas, removendo as referências às categorias A, B, C, D e X. Estas são substituídas por um resumo dos riscos perinatais do fármaco, discussão das evidências pertinentes e uma síntese dos dados mais relevantes para a tomada de decisões na prescrição. Também constam informações essenciais sobre identificação de gravidez, contracepção e infertilidade. As informações são divididas nas subseções “Gravidez”, “Lactação” e “Potencial reprodutivo do homem e da mulher”¹⁰.

Por outro lado, abandonar as classificações baseadas em categorias requer que o profissional revise as evidências que estão à disposição. Dessa forma, se a revisão for incompleta, ou se as evidências forem inconclusivas, aumenta-se o risco de erros. Assim, é prudente que, antes de prescrever-se um fármaco para gestantes ou mulheres que estejam amamentando, seja realizada pesquisa em diferentes plataformas e pesar-se os riscos e benefícios do tratamento.

ANALGÉSICOS NÃO OIPOIDES

Paracetamol

É o analgésico e antitérmico mais utilizado durante a gestação e lactação. Entretanto, a sua utilização antes do nascimento vem sendo associada à asma, distância anogenital mais curta em meninos (preditor de baixo potencial reprodutor), espectro autista, problemas neurológicos (desenvolvimento motor, comunicação), transtorno

de déficit de atenção e hiperatividade, alterações comportamentais, doenças alérgicas, dentre outros. Apesar disso, os estudos não são conclusivos e o paracetamol é considerado um fármaco sem efeitos teratogênicos, continuando a ser considerado o analgésico mais seguro durante a gestação e lactação¹¹.

A exposição pré-natal ao paracetamol pode estar relacionada às consequências na saúde reprodutiva da mulher, decorrentes de alterações no desenvolvimento dos ovários ainda na vida intrauterina¹². Com relação às complicações de origem materna, o uso do paracetamol pode estar relacionado ao risco aumentado para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar¹³.

Como os estudos são inconclusivos e há grande experiência no uso do fármaco durante a gestação, o paracetamol continua sendo o analgésico de escolha durante a gestação, devendo-se utilizar a menor dose e por menor tempo possível. O paracetamol tem classificação B pelo FDA.

Dipirona

Apesar deste fármaco ter sido retirado de comercialização em alguns países, como nos Estados Unidos, em virtude de sua associação à agranulocitose e anemia aplásica, continua sendo usado em partes da Europa, Ásia e em países da América do Sul, como no Brasil. O seu uso durante a gestação não está associado às malformações congênicas, morte intrauterina, parto prematuro ou baixo peso ao nascer¹⁴.

Apesar de ser largamente utilizada no Brasil, dois estudos mostraram possível associação entre o uso da dipirona e tumores na infância: tumor de Wilms e Leucemia^{15,16}. Por outro lado, em estudos *in vitro* em animais, a dipirona demonstrou pequeno potencial mutagênico ou carcinogênico e apenas quando administrada em altas doses^{17,18}.

A dipirona não está relacionada diretamente às malformações maiores ou menores no feto, mas o seu uso deve ser limitado a menores dose e tempo de uso possíveis¹⁹.

Ácido acetilsalicílico (AAS)

O seu uso era limitado às suas propriedades analgésicas durante a gravidez. Entretanto, a prescrição nessa população vem aumentando nos últimos anos. O AAS não aumenta a incidência de abortamentos ou morte intrauterina, nem apresenta efeitos teratogênicos²⁰.

O AAS vem sendo utilizado para tratamento e prevenção da pré-eclâmpsia, principalmente em pacientes de alto risco, em mulheres portadoras da síndrome dos anticorpos antifosfolípidos e com história de abortamentos de repetição (associado ou não à heparina), além de pacientes que se submeteram à fertilização *in vitro*²⁰. Quando utilizado em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, o AAS reduz a incidência de parto prematuro em 14% e de crescimento intrauterino restrito em 20%, provavelmente por sua ação reduzindo a isquemia placentária^{21,22}. O AAS interfere na função plaquetária, podendo causar sangramento materno ou fetal²³. Entretanto, quando utilizado em baixas doses, não tem demonstrado efeito significativo sobre o risco de hemorragia intraventricular e sangramentos de ocorrência neonatal²⁴.

O AAS em baixas doses (60-150mg/dia), quando utilizado no primeiro trimestre, não está associado ao aumento da incidência de malformações congênitas, sangramentos pós-parto, ruptura de placenta ou efeitos adversos na anestesia. Quando utilizado no terceiro trimestre, não foi associado ao aumento da incidência de hemorragia intraventricular, hemorragia neonatal ou fechamento prematuro do ducto arterial²⁵.

Quando utilizado em baixas doses, o AAS é seguro e apresenta efeitos positivos na reprodução. A aspirina em baixas doses é classe C pelo FDA, mas dose acima de 150mg por dia é considerada classe D.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) estão entre as classes de fármacos mais utilizados durante a gestação, sejam eles derivados do ácido propiônico (naproxeno, ibuprofeno, cetoprofeno), do ácido fenilacético (diclofenaco sódico), dos salicilatos (ácido acetilsalicílico), dos oxicams (meloxicam, piroxicam) ou do indol (indometacina). Apresentam como mecanismo de ação a inibição da produção das prostaglandinas por inibição direta da enzima ciclo-oxigenase (COX). Em relação aos inibidores não seletivos da COX, quando utilizados no primeiro trimestre ou próximo da concepção, há dúvidas se existe associação entre o seu uso e o aumento da incidência de abortamento²⁶⁻²⁸.

Por outro lado, um estudo envolvendo mais 65.000 mulheres evidenciou que o uso de AINES não é um fator de risco independente para abortamento²⁹. Estudos em humanos sugerem associação entre o uso de AINES e redução da fertilidade feminina, sendo prudente evitar o seu uso em mulheres que estão tentando engravidar³⁰. Em relação às malformações congênitas, a situação dos AINES é mais complexa. Na maioria dos estudos, o risco para qualquer malformação não apresenta aumento significativo com o seu uso, mas pode estar aumentado em algumas condições, notavelmente defeitos cardíacos³¹. Por outro lado, um estudo que avaliou especificamente o risco de defeitos do septo interventricular não achou qualquer associação³².

A utilização de AINES no terceiro trimestre da gestação pode estar associada, no feto, ao fechamento prematuro do ducto arterial

(podendo levar à hipertensão pulmonar neonatal), oligodrâmnio (causado por redução do débito urinário fetal), enterocolite necrotizante e hemorragia intracraniana. Na mãe, pode estar relacionada ao trabalho de parto prolongado, hemorragia pós-parto³³. Embora a administração por curto período dificilmente esteja associada ao fechamento do ducto arterial fetal, é comum a prática de evitar-se o uso de AINES após o período que se estende entre 28 e 32 semanas até o final da gestação³⁴.

Em relação aos inibidores seletivos da COX-2, esperava-se que apresentassem menos efeitos adversos que os não seletivos, mas os mesmos problemas estão presentes, como oligodrâmnio e fechamento prematuro do ducto arterial³⁵. Como há poucos trabalhos sobre o uso dessa classe de fármacos durante a gestação, eles são considerados classe C até o segundo trimestre, e D no terceiro trimestre. Os anti-inflamatórios não seletivos apresentam classificação B pelo FDA até o segundo trimestre, sendo classificação D no terceiro⁷.

ANALGÉSICOS OPIOIDE

Os opioides são fármacos importantes no tratamento da dor aguda durante a gestação, sobretudo quando associados ao AINES. Entretanto, para dor crônica, os riscos e benefícios do uso crônico devem ser discutidos com a mulher, e os guidelines da *American Pain Society* recomendam uso mínimo ou o não uso, se possível³⁶.

O uso dos opioides durante o primeiro trimestre foi associado em alguns estudos com alterações cardíacas, espinha bífida e gastroquise^{37,38}, enquanto outros que tentaram demonstrar essas associações falharam em relacionar qualquer malformação com o uso de opioides^{39,40}.

Os opioides parecem não apresentar efeito teratogênico importante, mas há dúvidas em relação a defeitos cardiovasculares, sobretudo com opioides sintéticos⁴¹.

Codeína

Em estudo envolvendo 67.982 gestantes, observou-se que a codeína foi utilizada em 2.666 (3,9%) dos casos. Não foram observadas diferenças na taxa de sobrevivência fetal ou a incidência de malformações entre gestantes que usaram ou não codeína. Por outro lado, seu uso foi associado à maior incidência de cesarianas eletivas e de emergência e hemorragia pós-parto, quando utilizada no final da gestação. Entretanto, essas alterações podem ser decorrentes da doença de base, e não do uso do fármaco³⁹. É considerada Classe C pelo FDA e Classe A pela ADEC.

Tramadol

Em estudo que avaliou 1.682.846 gestantes, observou que 1.751 fizeram uso de tramadol no início da gestação, com 96 recém-nascidos apresentando malformação congênita, sendo 70 graves (OR 1,33 IC95% 1,05-1,70). Dentre as malformações observadas destacam-se defeitos cardiovasculares (OR 1,56 IC95% 1,04-2,29) e pé torto congênito (OR 3,63 IC95% 1,61-6,89)⁴⁰. Em estágios mais avançados da gestação, parece não causar efeitos fetais importantes, a não ser quando usado cronicamente, podendo levar à síndrome de abstinência neonatal (SAN). Não há evidência de alterações quando usado durante a lactação⁴². É considerado Classe C pelo FDA e pela ADEC.

Morfina

Quando utilizada no primeiro trimestre, não há relatos de malformações, devendo ser usada com cautela. Durante a gestação, a morfina sofre alterações na farmacocinética, com aumento da depuração plasmática, encurtamento da meia-vida, diminuição do volume de distribuição, além do aumento da formação do metabólito 3-gluconido. A morfina e o seu metabólito atravessam rapidamente a placenta e estabelecem o equilíbrio materno-fetal em aproximadamente 5 minutos. Recém-nascidos expostos a opioides com meia-vida mais curta, como a morfina, estão mais sujeitos a apresentar SAN^{2,43}. Apresenta classificação B pelo FDA e C pela ADEC.

Fentanil

O uso de fentanil durante a gestação e lactação, quando utilizado pela via transdérmica, pode ser uma boa opção para o tratamento da dor crônica. Em um relato de caso de uma gestante que utilizou o *patch* de fentanil (125µg/h) durante toda a gestação, observou-se que o recém-nascido apresentou sintomas leves de SAN, não necessitando de tratamento farmacológico⁴⁴. Por outro lado, em outro relato de uma gestante que usou o *patch* de fentanil (100µg/h), o recém-nascido apresentou SAN prolongada, necessitando de tratamento com morfina oral até o 29º dia de vida. Essas diferenças podem ser decorrentes de variação individual do fármaco⁴⁵. Apresenta classificação C pelo FDA e ADEC.

Metadona e buprenorfina

Ambas são seguras quando utilizadas para tratar dependência de opioides durante a gestação. A exposição pré-natal parece não alterar os desenvolvimentos físico, cognitivo e de linguagem em crianças acompanhadas até o 36º mês de vida⁴⁶. Apresentam classificação C pelo FDA e ADEC.

ANTIDEPRESSIVOS

Antidepressivos tricíclicos (TCA)

O uso durante a gestação em doses terapêuticas não parece estar associado a aumento na incidência de malformações. O uso crônico, ou o uso de doses altas próximo ao termo, podem causar SAN, devendo-se reduzir a dose entre 3 e 4 semanas antes do parto⁴⁷. Apesar de alguns estudos relacionarem o uso de TCA com malformações (olho, ouvido, face e aparelho digestivo)⁴⁸, vale ressaltar que apesar de aumentos discretos na incidência de malformações descritas em alguns trabalhos, a maioria não evidencia qualquer aumento. Devido ao grande número de gestantes que utilizaram amitriptilina sem relato de efeitos tóxicos no feto, o seu uso parece seguro durante a gestação⁴⁹. A Amitriptilina apresenta classificação C pelo FDA e ADEC, a nortriptilina apresenta classificação C pela ADEC e D pelo FDA.

Antidepressivos tetracíclicos

A maprotilina é o fármaco mais estudado e seu uso é considerado seguro durante a gestação⁵⁰. Apresenta classificação B pelo FDA.

Inibidores seletivos da receptação de serotonina e noradrenalina

Um estudo populacional não evidenciou efeitos teratogênicos relacionados ao uso da venlafaxina⁵¹. Apresenta classificação C pelo FDA e B2 pela ADEC. Em geral, o uso da duloxetina durante a

gestação está associado ao aumento da incidência de abortamento espontâneo, mas não a malformações. Próximo ao termo, pode levar a alterações respiratórias no recém-nascido e, durante a lactação, menos de 1% do fármaco passa para o leite, sugerindo que pode ser compatível com a lactação. Por outro lado, há poucos estudos para assegurar sua segurança durante a gestação e lactação⁵². Apresenta classificação C pelo FDA e B3 pela ADEC.

MIORRELAXANTES

Baclofeno

Quando utilizado por via oral, está relacionado às malformações fetais como onfalocelo. Quando utilizado pela via subaracnóidea parece não apresentar efeitos deletérios no feto e apresenta baixa concentração no leite materno⁵³. Apresenta classificação B3 pela ADEC.

Ciclobenzaprina

É considerada segura durante a gestação, sendo um dos analgésicos mais utilizados para o tratamento da dor lombossacral relacionada à gestação. Apesar de um relato de fechamento precoce do ducto arterial, trata-se de fármaco já bastante utilizado em gestantes⁵⁴. Apresenta classificação B pelo FDA. Durante a lactação, cerca de 50% do fármaco passa para o leite materno.

ANTICONVULSIVANTES

Os anticonvulsivantes devem ser utilizados com cautela durante a gestação pelo risco de malformações maiores (cardíacas, urogenitais, sistema nervoso central, craniofaciais) e menores, crescimento intrauterino restrito e déficits cognitivos. Além disso, deve-se priorizar a monoterapia e o uso da menor dose eficaz⁵⁵.

Gabapentina

Existem apenas poucos relatos de gestantes que fizeram uso de gabapentina, não sendo evidenciado aumento da incidência de malformações⁵⁶. Pode estar relacionada a aumento do risco de perda fetal, crescimento intrauterino restrito e parto prematuro⁵⁷. Apresenta classificação C pelo FDA e B3 pela ADEC.

Pregabalina

Em um estudo que avaliou 477 gestantes que utilizaram pregabalina no primeiro trimestre, foi evidenciado RR 1,33 (IC95% 0,83-2,15) para malformações congênitas maiores, mas, quando utilizada em monoterapia, o RR foi de 1,02 (IC95% 0,69-1,51). Assim, quando utilizado em monoterapia, parece não aumentar a incidência de malformações congênitas⁵⁸. Apresenta classificação C pelo FDA e B3 pela ADEC.

Carbamazepina

Está associada a aumento na incidência de malformações entre 1 a 8,7%, sobretudo quando são utilizadas doses acima de 1000mg por dia⁵⁶. Apresenta classificação C pelo FDA e B3 pela ADEC.

Lamotrigina

Não parece aumentar a incidência de malformações. Quando utilizada em doses abaixo de 300mg por dia, a incidência de malforma-

ções é de cerca de 2,0%. Acima dessa dose, a incidência de malformações pode chegar a 4,5%⁵⁶. Apresenta classificação C pelo FDA e D pela ADEC.

CONCLUSÃO

O aumento da utilização de analgésicos opioides ou não opioides por parte das gestantes pode gerar dúvidas sobre as opções de tratamento adequadas para oferecer a essa população. A avaliação e o manuseio efetivo são limitados pelas contraindicações e pelos riscos ao feto.

A decisão de usar a terapia farmacológica deve ser baseada na avaliação entre os riscos e benefícios para a mãe e para o feto, tendo-se o cuidado de oferecer todas as opções terapêuticas para garantir o bem-estar da gestante, minimizar a teratogenicidade fetal e evitar sintomas crônicos e incapacidade a longo prazo.

A compreensão das queixas dolorosas mais frequentes, o diagnóstico preciso, o conhecimento dos riscos de analgésicos para a unidade materno-fetal e consultas com especialistas permitem controlar os sintomas indesejáveis e tornar a gravidez mais agradável.

REFERÊNCIAS

- Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Rathmell JP, Seeger JD, Doherty M, Fischer MA, et al. Patterns of opioid utilization in pregnancy in a large cohort of commercial insurance beneficiaries in the United States. *Anesthesiology*. 2014;120(5):1216-24.
- Shah S, Banh ET, Koury K, Bhatia G, Nandi R, Gulur P. Pain management in pregnancy: multimodal approaches. *Pain Res Treat*. 2015;2015:987483.
- Public Affairs Committee of the Teratology Society. Teratology public affairs committee position paper: pregnancy labeling for prescription drugs: ten years later. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79(9):627-30.
- Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf*. 2000;23(3):245-53.
- Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment*. 2nd ed. London: Elsevier Academic Press; 2007.
- IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2006;32(Supl 7):S447-74.
- Wilmer E, Chai S, Kroumpouzos G. Drug safety: pregnancy rating classifications and controversies. *Clin Dermatol*. 2016;34(3):401-9.
- Food and Drug Administration. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products: requirements for pregnancy and lactation labeling. *Fed Regist*. 2014;79(233):72064-103.
- Food and Drug Administration. Pregnancy, lactation, and reproductive potential: labeling for human prescription drug and biological products—content and format: guidance for industry. December 2014. Available at: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM425398.pdf
- Rocha R, Rennó Júnior J, Ribeiro HL, Cavalsan AP, Cantilino A, Mendes-Ribeiro JA, et al. Medicamentos na gravidez e lactação: novas normas do FDA. *Rev Debate em Psiquiatria*. 2015;28-32.
- Toda K. Is acetaminophen safe in pregnancy? *Scand J Pain*. 2017;17:445-6.
- Arendrup FS, Mazaud-Guittot S, Jégou B, Kristensen DM. EDC IMPACT: Is exposure during pregnancy to acetaminophen/paracetamol disrupting female reproductive development? *Endocr Connect*. 2018;7(1):149-58.
- Rebordosa C, Zelop CM, Kogevinas M, Sorensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of preeclampsia, hypertensive and vascular disorders: a birth cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(5):371-8.
- da Silva Dal Pizzol T, Schüler-Faccini L, Mengue SS, Fischer MI. Dipyron use during pregnancy and adverse perinatal events. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279(3):293-7.
- Sharpe CR, Franco EL. Use of dipyron during pregnancy and risk of Wilms tumor. *Epidemiology*. 1996;7(5):533-5.
- Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, Brandalise S, Cabrera ME, Chan LC, et al. Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Res*. 2001;61(6):2542-6.
- Izumi K, Sano N, Otsuka H, Kinouchi T, Ohnishi Y. Tumor promoting potential in male F344 rats and mutagenicity in *Salmonella typhimurium* of dipyron. *Carcinogenesis*. 1991;12(7):1221-5.
- Giri AK, Mukhopadhyay A. Mutagenicity assay in *Salmonella* and in vivo sister chromatid exchange in bone marrow cells of mice for four pyrazolone derivatives. *Mutat Res*. 1998;420(1-3):15-25.
- Dathe K, Padberg S, Hultsch S, Meixner K, Tissen-Diabaté T, Meister R, et al. Me-tamizole use during first trimester—A prospective observational cohort study on pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(10):1197-204.
- Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesth Analg*. 2013;116(5):1063-75.
- Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review from the U.S. Preventative Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;160(10):695-703.
- van Vliet EO, Askie LA, Mol BW, Oudijk MA. Antiplatelet agents and the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017;129(2):327-36.
- Werler MM, Mitchell AA, Moore CA, Honein MA. Is there epidemiologic evidence to support vascular disruption as a pathogenesis of gastroschisis? *Am J Med Genet A*. 2009;149A(7):1399-406.
- Askie LM, Duley L, Henderson-Smith DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8.
- Mone F, Mulcahy C, McParland P, McAuliffe FM. Should we recommend universal aspirin for all pregnant women? *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):141.e1-141.e5.
- Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Bérard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ*. 2011;183(15):1713-20.
- Edwards DR, Aldridge T, Baird DD, Funk MJ, Savitz DA, Hartmann KE. Periconceptional over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug exposure and risk of spontaneous abortion. *Obstet Gynecol*. 2012;120(1):113-22.
- Daniel S, Koren G, Lunenfeld E, Levy A. Immortal time bias in drug safety cohort studies: spontaneous abortion following nonsteroidal antiinflammatory drug exposure. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(3):307.e1-6.
- Daniel S, Koren G, Lunenfeld E, Bilenko N, Ratzon R, Levy A. Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions. *CMAJ*. 2014;186(5):177-82.
- Norman RJ, Wu R. The potential danger of COX-2 inhibitors. *Fertil Steril*. 2004;81(3):493-4.
- Lind JN, Interrante JD, Ailes EC, Gilboa SM, Khan S, Frey MT, et al. Maternal use of opioids during pregnancy and congenital malformations: a systematic review. *Pediatrics*. 2017;139(6). Pii: e20164131.
- Cleves MA, Savell VH Jr, Raj S, Zhao W, Correa A, Werler MM, et al. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol*. 2004;70(3):107-13.
- Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. *Anesth Analg*. 2013;116(5):1063-75.
- Østensen ME, Skomsvoll JE. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(3):571-80.
- Sawdy RJ, Lye S, Fisk NM, Bennett PR. A double-blind randomized study of fetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac, and nimesulide for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(4):1046-51.
- Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain*. 2009;10(2):113-30.
- Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, Friedman JM, Jann MW, Riehle-Colarusso T, et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(4):314.e1-11.
- Yazdy MM, Mitchell AA, Tinker SC, Parker SE, Werler MM. Periconceptional use of opioids and the risk of neural tube defects. *Obstet Gynecol*. 2013;122(4):838-44.
- Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of codeine on pregnancy outcome: results from a large population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(12):1253-61.
- Källén B, Reis M. Use of tramadol in early pregnancy and congenital malformation risk. *Reprod Toxicol*. 2015;58:246-51.
- Källén B, Reis M. Ongoing pharmacological management of chronic pain in pregnancy. *Drugs*. 2016;76(9):915-24.
- Bloor M, Paech MJ, Kaye R. Tramadol in pregnancy and lactation. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21(2):163-7.
- Kraychete DC, Siqueira JT, Zakka TR, Garcia JB and Specialists Group. Recommendations for the use of opioids in Brazil: Part III. Use in special situations (postoperative pain, musculoskeletal pain, neuropathic pain, gestation and lactation). *Rev Dor*. 2014;15(2):126-32.
- Regan J, Chambers F, Gorman W, MacSullivan R. Neonatal abstinence syndrome due to prolonged administration of fentanyl in pregnancy. *BJOG*. 2000;107(4):570-2.
- Cohen RS. Fentanyl transdermal analgesia during pregnancy and lactation. *J Hum Lact*. 2009;25(3):359-61.
- Kaltenbach K, O'Grady KE, Heil SH, Salisbury AL, Coyle MG, Fischer G, et al. Prenatal exposure to methadone or buprenorphine: early childhood developmental outcomes. *Drug Alcohol Depend*. 2018;185:40-9.
- Lalkhen A, Grady K. Non-obstetric pain in pregnancy. *Rev Pain*. 2008;1(2):10-4.
- Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open*. 2017;7:e01337.
- Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Antidepressants, antipsychotics, and mood

- stabilizers in pregnancy: what do we know and how should we treat pregnant women with depression. *Birth Defects Res.* 2017;109(12):933-56.
50. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Paterno E, Desai RJ, Mogun H, Dejene SZ, et al. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(9):938-46.
51. Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population-based cohort study and sibling design. *BMJ.* 2015;17;350:h1798.
52. Andrade C. The safety of duloxetine during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(12):e1423-7.
53. Hara T, Nakajima M, Sugano H, Karagiozov K, Hirose E, Goto K, et al. Pregnancy and breastfeeding during intrathecal baclofen therapy - case study and review. *NMC Case Rep J.* 2018;25;5(3):65-8.
54. Moreira A, Barbin C, Martinez H, Aly A, Fonseca R. Maternal use of cyclobenzaprine (Flexeril) may induce ductal closure and persistent pulmonary hypertension in neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(11):1177-9.
55. Díaz RR, Rivera AL. Manejo del dolor no obstétrico durante el embarazo. Artículo de revisión. *Rev Colomb Anestesiol.* 2012;40(3):213-23.
56. Weston Z, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(11):CD010224.
57. Andrade C. Adverse pregnancy outcomes associated with gestational exposure to antiepileptic drugs. *J Clin Psychiatry.* 2018;31;79(4). pii: 18f12467.
58. Paterno E, Bateman BT, Huybrechts KF, MacDonald SC, Cohen JM, Desai RJ, et al. Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology.* 2017;23;88(21):2020-5.